

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

**COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA ANESTÉSICA ENTRE DOIS GÉIS EM
EXODONTIAS DE MOLARES SUPERIORES: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO.**

Aracaju, SE
Fevereiro de 2016

KLINGER DE SOUZA AMORIM

**COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA ANESTÉSICA ENTRE DOIS GÊIS EM
EXODONTIAS DE MOLARES SUPERIORES: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia, da Universidade Federal de Sergipe, para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Liane Maciel de Almeida Souza.
Co-orientador: Francisco Carlos Groppo.

Aracaju
2016

AGRADECIMENTOS

Creio que toda uma conjuntura de fatos e pessoas tornaram possível a conclusão dessa enorme conquista para mim. Sou certo de que nada seria possível sem os meus pais, sempre me apoiam e me inspiram em seu jeito. Não sei como agradecer-los, pelo menos não em palavras. Acredito que todo o amor e tudo o que eles me passam eu tento passar de volta na mesma intensidade, mas sei que o que vem deles vai ser sempre maior. Muito obrigado por tudo, Mainha e Papai, obrigado por inspirar em mim quase tudo o que sou e quero ser. Minhas gatinhas, não sei também o que seria de mim sem vocês, Tatá e Dara. Obrigado por estarem sempre presentes, por lerem o que escrevo, pelo apoio quando preciso, enfim, por todo o suporte que vocês sempre me proporcionam.

Apesar de não estar na minha árvore genealógica, a minha orientadora, Prof^a. Dra. Liane Maciel de Almeida Souza está para mim como uma mãe que encontrei em minha carreira acadêmica, mas que não se mostra presente somente nela. Essa é a pessoa que me fez gostar de verdade da odontologia, uma professora de verdade, como todos deveriam ser. A pessoa em quem eu certamente me espelho e espero um dia ser como ela. Primeiramente me inspirou durante a disciplina de cirurgia I, onde a conheci. Então me deu a oportunidade de conhecer melhor a encantadora área da Cirurgia Bucomaxilofacial, me proporcionou a experiência da pesquisa, da monitoria, da montagem e apresentação de trabalhos, me incentivou muito para fazer o mestrado. Não tenho palavras para expressar o quanto sou grato, o profissional no qual estou me tornando não seria real se não a conhecesse. À senhora eu só tenho a dizer: Muito obrigado por tudo!

Sou grato ao meu co-orientador, o Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo, que com uma mente ímpar e invejável me ajudou, me guiou, esteve sempre disponível, também idealizou este trabalho e me apresentou uma outra realidade acadêmica na FOP-UNICAMP, da qual gostei muito.

Obrigado a todos que me ajudaram de uma forma ou de outra na FOP-UNICAMP. Principalmente a Prof^a. Dra. Michelle Franz-Montan, pois foi quem me ensinou como manipular as formulações e a Prof^a Dra. Maria Cristina Volpato, que também ajudou no delineamento da minha pesquisa. Meus sinceros agradecimentos ao Bruno Vilela Muniz (Bigode) que me ajudou demais nesse trabalho e acabou virando um grande amigo, obrigado,

Bigode, sem você esse trabalho não ficaria pronto. Agradeço também a todos que conheci em Piracicaba, em especial a galera da Baiúca.

A todos os meus familiares que estiveram presentes nessa etapa da minha vida. A todos os meus amigos, que me ouviram falar muito que tinha que fazer isso ou aquilo, que estava na correria, especialmente os mais presentes: Cris e Eron.

Aos meus amigos do mestrado, obrigado a todos da minha turma e das outras que tive contato. Aos professores do PRODONTO representados pelo Prof. Dr. Paulo Ricardo Saquete Martins Filho. Aos professores das minhas bancas de qualificação, Prof. Dr. Luiz Neto, Prof. Dr. Wilton Mitsunari e à Profª Dra. Marta Piva, muito obrigado pelas críticas e auxílios. Aos professores que se dispuseram a minha banca de defesa: Prof. Dr. Luiz Neto e à Profª. Dra. Vera Maria Silveira de Azevedo, sou muito grato.

A Fapitec, agradeço pela bolsa de estudos fornecida para a realização do meu mestrado. As Universidade Federal de Sergipe e Faculdade de Odontologia de Piracicaba-UNICAMP.

Enfim, estou grato a tudo e a todos que de alguma maneira fizeram parte dessa conquista e possibilitaram o seu acontecimento.

RESUMO:

Introdução: O controle da dor é uma preocupação constante para a área da saúde e os anestésicos locais são muito utilizados para esta finalidade. A eficácia dos anestésicos tópicos tem sido muito aprimorada com a tecnologia de lipossomas. O uso de anestésicos locais encapsulados em lipossomas tem como vantagens a liberação lenta da droga, prolongando a duração da anestesia e reduzindo a toxicidade para o sistema cardiovascular e o sistema nervoso central. **Objetivo:** Este estudo tem como objetivo comparar a eficácia da anestesia tópica entre os géis de Prilocaína a 2,5% + Lidocaína a 2,5% (Gel 1) encapsuladas em lipossomas com a formulação de Prilocaína a 2,5% + Lidocaína a 2,5% em gel (Gel 2), na anestesia da mucosa palatina de molares. **Materiais e Métodos:** Trata-se de um estudo triplo cego, paralelo e randomizado com 80 indivíduos que necessitavam de exodontia de molares superiores. A formulação tópica foi atribuída pela randomização, em seguida aplicada para realização da exodontia. Durante o procedimento um terceiro pesquisador cronometrou e fez nota do momento em que houve dor, quando houve. Os dados foram tabulados e enviados a um estatístico para análise. Os dados foram submetidos a tratamento estatístico e foi considerado o nível de significância de 5%. **Resultados:** Houve diferenças estatisticamente significantes (Exato de Fisher, $p < 0.0001$) entre os grupos em relação ao sucesso observado, sendo que o grupo Gel 1 mostrou significativamente mais sucesso que o Gel 2. Além disso, não houve diferenças estatisticamente significantes (teste t não pareado, $p = 0.9486$) entre os grupos considerando o tempo dispendido para os procedimentos no grupo Gel 1 ($14,1 \pm 7,8$ minutos) e Gel 2 ($14,0 \pm 6,3$ minutos), indicando que este fator não interferiu com os resultados. **Conclusão:** a associação da mistura de lidocaína 2,5% e Prilocaína 2,5% com lipossomos mostrou-se mais eficaz que a mistura sem associação com lipossomos. A formulação combinada aos lipossomos mostrou-se capaz de anestésiar a mucosa palatina e suficiente para realização de exodontias de molares na maxila.

Palavras-chave: Anestésicos locais; Lipossomos; Dor; Exodontia.

ABSTRACT:

Introduction: Pain control is a constant concern for the health and local anesthetics are widely used for this purpose. The effectiveness of topical anesthetics has been greatly improved with the liposomal technology. The use of local anesthetics encapsulated in liposomes has the advantage of the slow release of the drug, prolonging duration of anesthesia and reducing toxicity to the cardiovascular system and the central nervous system. **Objective:** This study aims to compare the efficacy of topical anesthesia between gels Prilocaine 2.5% + Lidocaine 2.5% encapsulated in liposomes (GEL 1) with the formulation of Prilocaine 2.5% + Lidocaine 2.5% gel (GEL 2) in anesthesia of palatal mucosa of molars. **Materials and methods:** It is a triple blind study, parallel and randomized, were selected 80 individuals who required upper molar extraction. The volunteers received topical formulation according the randomization. A second researcher applied the topical formulation and carried out the extraction. During the procedure another researcher made note of the time that there was pain, when it did occur. Data were tabulated and submitted to a statistical analysis. It was considered the significance level of 5%. **Results:** There was statistically significant differences (Fisher exact test, $p < 0.0001$) between the groups in relation to the success observed, and the GEL 1 group showed significantly more successful than GEL 2. In addition, there were no statistically significant differences (unpaired t test, $p = 0.9486$) between the groups considering the time taken for the procedure in GEL 1 group (14.1 ± 7.8 minutes) and GEL 2 ($14.0 \pm 6, 3$ minutes), indicating that this factor does not interfere with the results. **Conclusion:** The association in GEL 1 was more effective than the GEL 2. The GEL 1 formulation proved to be able to anesthetize the palatal mucosa and sufficient to carry out extraction of maxillary molars.

Key words: Local Anesthetics; liposomes; Pain; Tooth extraction.

SUMÁRIO

1. Introdução	8
2. Proposição	12
2.1 Objetivo Geral	12
2.2 Objetivos Específicos	12
3. Materiais e Métodos	13
3.1 Respaldo ético	13
3.2 Caracterização da pesquisa	13
3.3 Período da pesquisa	13
3.4 População estudada	13
3.5 Local da pesquisa	13
3.6 Abordagem da população	13
3.7 Critérios de inclusão	14
3.8 Critérios de não inclusão	14
3.9 Critérios de exclusão	14
3.10 Método	14
3.10.1 Preparação das formulações	14
3.10.2 Caracterização dos grupos e randomização	15
3.10.3 Aplicação	15
3.11 Tratamento estatístico	16
4. Resultados	17
5. Considerações finais	31
6. Comunicado à imprensa	32
7. Referências	33

1. INTRODUÇÃO

O controle da dor é uma preocupação constante para a área da saúde e os anestésicos locais são muito utilizados para esta finalidade tornando-se, em odontologia, os fármacos mais utilizados, sem os quais, alguns procedimentos seriam impraticáveis (De Paula et al. 2009). Apesar dos avanços recentes em pesquisas clínicas e laboratoriais com relação a agentes terapêuticos, o manejo da dor ainda se mostra um desafio e a anestesia local é o método mais utilizado para o controle da dor em Odontologia (De Paula et al. 2010). Dentre as medidas para que a anestesia local seja efetuada com segurança é importante ressaltar a escolha correta da solução anestésica, priorizando-se aquela que é mais efetiva com a menor concentração tanto do sal anestésico como do vasoconstrictor, reduzindo-se, desta forma, a possibilidade de reações tóxicas (Tófoli et al. 2003).

A Lidocaína é considerada o anestésico padrão em Odontologia, com o qual todos os outros anestésicos são comparados. Foi o primeiro agente anestésico do grupo amida a ser sintetizado, em 1943 por Nils Lofgren. Inicia sua ação por volta de 2 a 3 minutos e tem eficácia em uma concentração de 2%. Sua dose máxima recomendada é de 7mg/Kg em adultos, não excedendo 500mg ou 13 tubetes anestésicos. É encontrada comercialmente nas concentrações de 1% e 2%, com ou sem vasoconstrictor. Para aplicação tópica sua concentração pode ser de 5% (Vieira et al. 2000; Mariano et al. 2000; Malamed et al. 2005).

A Prilocaína pode ser encontrada sob a forma básica, associada à Lidocaína para uso tópico, ou sob a forma injetável (a concentração odontológica eficaz é 3%). Apresenta potência e tempo de latência semelhantes aos da Lidocaína, mas por ter uma menor ação vasodilatadora – como a Mepivacaína – seu efeito anestésico pode ser bem mais duradouro, dependendo da técnica utilizada (na técnica infiltrativa, a anestesia pulpar tem duração de 10 minutos e na técnica de bloqueio, de 60 minutos). A Prilocaína é considerada menos tóxica que a Lidocaína porque, além da ação vasodilatadora ser menor, sua biotransformação ocorre mais rapidamente no organismo. No entanto, um dos produtos da degradação da Prilocaína é a ortotoluidina que, quando em altas doses, pode induzir a metemoglobinemia (Strichartz, 1987), principalmente em

pacientes mais susceptíveis à diminuição da capacidade de transporte de oxigênio (Vasters et al., 2006). O interesse, em odontologia, na pesquisa do anestésico Prilocaina tem sido crescente pelas características citadas. A Prilocaina tem sido motivo de estudos como anestésico de uso tópico quando associada à Lidocaína (Jeffcoat et al., 2001; Friskopp et al., 2001; Speirs et al., 2001; Magnusson et al., 2003; Donaldson et al., 2003; Van Steenberghe et al., 2004; Lagan, Collins, 2006) e, na forma injetável, tem sido comparada a outros anestésicos, no que diz respeito às alterações de pressão e da frequência cardíaca (Meechan et al., 2001; Araujo et al., 2002; Oliveira et al., 2003); à ocorrência de dor durante administrações intra-orais, infiltração e bloqueio de nervo (Kramp et al., 1999; Wahl et al., 2001; 2006); à duração do efeito anestésico (Volpato et al., 2001; Niemi et al., 2006; Freitag et al., 2006) e, também, à possibilidade de indução de metemoglobinemia em humanos (Vasters et al., 2006).

Em busca de um anestésico tópico ideal, estudos prévios têm demonstrado a eficácia do EMLA® (AstraZeneca, Cotia, Brazil), formado pela mistura eutética de Lidocaína e Prilocaina, ambas a 2,5%. Embora não seja um anestésico indicado para uso odontológico, sua aplicação tópica em mucosa oral tem permitido a execução de procedimentos como instrumentação periodontal (Svensson et al., 1994), dentística (Vickers et al., 1997) e, em alguns casos, exodontias de decíduos e terapias pulpares em odontopediatria (Munshi et al., 2001) e até biópsias (Meechan et al., 2001). O EMLA® também reduz o desconforto de injeções intraligamentares e punções na mucosa palatina (Meechan et al., 2001). Também foram demonstrados valores, em escala visual analógica, significativamente baixos quando comparados procedimento de raspagem com o EMLA em relação ao mesmo procedimento sem o uso do EMLA (Chung et al., 2011).

A eficácia dos anestésicos tópicos tem sido muito aprimorada com a tecnologia de lipossomas. Os lipossomas encapsulados com Lidocaína são efetivos na redução da dor à inserção de agulha na pele (Eichenfield et al. 2002; Taddio et al. 2005). A anestesia tópica lipossomal também tem sido testada na mucosa oral e provou ser eficaz na anestesia da mucosa bucal antes da injeção, por exemplo: Ropivacaína 1% e 2% encapsulada em lipossomos (Franz-Montan et al., 2007; 2010; 2012). Tendo em vista a melhoria na segurança do procedimento anestésico, a associação de anestésicos locais e novos sistemas de liberação controlada tem sido alvo de estudos. Dentre estes novos carreadores de drogas, os lipossomas têm alcançado resultados promissores em medicina. Estas esferas lipídicas vêm sendo amplamente utilizadas como sistema de liberação controlada para vários fármacos, incluindo antineoplásicos, antibióticos, antifúngicos e também anestésicos locais para uso médico (Bucalo et al. 1998).

Descobertos por Bangham em 1963, os lipossomos consistem de moléculas esféricas, que medem entre 50 a 1000nm de diâmetro, formadas pela interação de lipídios suspensos numa fase aquosa que, devido à diferença de polaridade com o meio, tendem a se agrupar, formando vesículas (Banerjee et al. 2001; Grant et al. 2004). Podem ser constituídos por uma ou mais bicamadas lipídicas, sendo assim classificados em unilamelares ou multilamelares, respectivamente. Além disso, os lipossomos são estruturas anfipáticas, ou seja, possuem uma região hidrofílica e uma hidrofóbica podendo carregar tanto substâncias hidrossolúveis como lipossolúveis em suas diferentes fases (Grant et al. 2004). Os lipossomos são biocompatíveis, biodegradáveis, com risco reduzido de toxicidade sistêmica ou local, imunogenicidade e antigenicidade, principalmente pela semelhança de seus monômeros constituintes (fosfatidilcolina e colesterol) com os das membranas biológicas (Grant et al. 2004). O uso clínico do sistema lipossomal para anestesia local em medicina vem confirmando as vantagens terapêuticas desta associação. Em Odontologia, o uso de preparações lipossomais traz a possibilidade de eliminação dos vasoconstritores, sem redução de duração e efetividade anestésica, o que pode representar um avanço significativo na segurança do tratamento odontológico (Berto et al. 2010).

O uso de anestésicos locais encapsulados em lipossomos tem como vantagens a liberação lenta da droga, prolongando a duração da anestesia e reduzindo a toxicidade para o sistema cardiovascular e o sistema nervoso central (Araujo et al. 2003). A eficácia de anestésicos encapsulados em lipossomos, como a Lidocaína e a Tetracaína já foram demonstradas na aplicação tópica em pele humana. Um estudo comparou a profundidade e duração da anestesia produzida por quatro anestésicos tópicos: EMLA, ELAMax (Lidocaína 4% em veículo lipossomal), Betacaína-LA (Lidocaína + Prilocaína + vasoconstritor) e Tetracaína 4% em gel. Os testes foram realizados em 10 locais do antebraço de 12 voluntários, através de estimulação com laser. Os resultados mostraram superioridade do EMLA e da Lidocaína lipossomal na promoção da anestesia em relação às outras preparações (Friedman et al. 2001). No entanto, pesquisadores demonstraram que a aplicação do EMLA® por 30 minutos na região de incisivo lateral superior direito promoveu uma lesão ulcerativa no local de aplicação em 4 voluntárias (Franz-Montan et al. 2008).

Com relação a estudos em Odontologia, em técnica infiltrativa na maxila foi observado aumento da duração de ação do anestésico local encapsulado em lipossomas. Pesquisadores observaram que a Mepivacaína 2% encapsulada em lipossomos foi capaz de promover anestesia pulpar com tempo de duração semelhante ao obtido com a formulação comercial de

Mepivacaína 3%, permitindo assim uso de menor concentração do sal anestésico com a mesma eficácia (Tófoli et al. 2008). Da mesma forma, outros autores verificaram que a encapsulação em lipossomos dos anestésicos Lidocaína, Mepivacaína e Prilocaína promoveu um aumento na duração da anestesia em tecido mole de ratos (de Araujo et al. 2004; Cereda et al. 2004; Cereda et al. 2006)

A Lidocaína encapsulada em vesículas lipossomais na concentração de 5% foi equivalente ao EMLA® em reduzir a dor à punção da agulha e a injeção da solução anestésica na mucosa palatina e pode ser considerada como uma boa opção para anestesia tópica na odontologia (Baroni et al. 2010). A Ropivacaína 2% encapsulada em vesículas lipossomais se mostrou tão efetiva quanto a Benzocaína 20% na redução da dor durante a inserção da agulha e na duração da anestesia de tecido mole; entretanto, nenhuma das formulações testadas foi capaz de induzir anestesia pulpar depois de 30 minutos de aplicação (Franz-Montan et al. 2010).

A ausência de anestésicos tópicos odontológicos com eficácia e tempo de duração suficientes para procedimentos clínicos, mesmo os mais simples, instiga pesquisas sobre eles. Diante de resultados promissores com o uso do EMLA e também com uso de lipossomos foi proposta a realização do presente estudo. Assim, este trabalho é relevante, pois poderá contribuir para o aumento da eficácia da anestesia tópica, propiciando mais conforto ao paciente e maior segurança ao profissional.

2. PROPOSIÇÃO:

2.1 OBJETIVO GERAL

Comparar a eficácia da anestesia tópica no palato entre dois géis experimentais, em exodontia de molares superiores.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Verificar se a anestesia clínica de mucosa palatal produzida pelas formulações é suficiente para realização de todo procedimento de exodontia;
2. Avaliar a eficácia da associação da Prilocaina gel 2,5% com Lidocaína gel 2,5% aos lipossomas;

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Respaldo Ético

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos da Universidade Federal de Sergipe sob o protocolo CAAE: 39185414.0.1001.5546.

3.2 Caracterização da pesquisa

A pesquisa teve caráter experimental a partir de um ensaio clínico com seres humanos, triplo-cego, paralelo e randomizado.

3.3 Período da pesquisa

A pesquisa foi realizada no período de novembro de 2014 a dezembro de 2015.

3.4 População estudada

Participaram da pesquisa 80 voluntários atendidos no Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe e que necessitavam de exodontia de molares superiores.

3.5 Local da pesquisa

A pesquisa teve sua parte laboratorial realizada na Área de Farmacologia da Faculdade Odontologia de Piracicaba – UNICAMP, já a aplicação clínica foi realizada no Ambulatório de Cirurgia I do departamento de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe.

3.6 Abordagem da população

Cada paciente foi abordado individualmente e lhe foi explicada a importância da pesquisa. Os pacientes que aceitaram participar da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e a partir daí as atividades foram iniciadas.

3.7 Critérios de Inclusão

- Indivíduos atendidos no Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe, de ambos os gêneros, na faixa etária de 18 a 60 anos de idade;
- Assinatura do TCLE;
- Indivíduos que necessitavam de exodontia de molares superiores.

3.8 Critérios de Não-Inclusão

- História de alergia ou outros problemas decorrentes do uso de qualquer um dos componentes de quaisquer das formulações a serem empregadas;
- Pacientes com histórico de metemoglobinemia;
- Pacientes alcoólatras e usuários de tóxico;
- Odontofóbicos;
- Gestantes.

3.9 Critérios de exclusão

Pacientes que por qualquer motivo deixem de participar do estudo depois de iniciado.

3.10 Método

3.10.1 Preparação das formulações

As formulações foram preparadas no setor de Farmacologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP.

Os lipossomos, preparados como descrito por de Araujo et al. (2008). Todas as formulações foram preparadas pelo mesmo operador (não envolvido na aplicação ou avaliação da eficácia anestésica) e consistem em cor, sabor, cheiro e fluidez idênticos. Foram colocadas dentro de frascos codificados para assegurar o cegamento do trabalho. A codificação foi revelada para o investigador somente no final da pesquisa. Os géis lipossomais tiveram seu encapsulamento feito através de interação com aparelho de ultrassom odontológico na sua máxima potência e sem emissão de água (Paphangkorakit et al., 2012).

3.10.2 Caracterização dos grupos e randomização

Foram selecionados 80 voluntários. O primeiro pesquisador realizou a randomização e distribuiu os voluntários em dois grupos. Os dois grupos foram divididos de maneira que 40 voluntários receberam o GEL 1 e 40 receberam o GEL 2. Após randomização cada voluntário recebeu o nome da formulação a ser nele utilizada (“GEL 1” OU “GEL 2”) em um envelope opaco. Dessa forma, nem o primeiro pesquisador, nem o operador (segundo pesquisador), nem o voluntário foi capaz de identificar as formulações em estudo.

3.10.3 Aplicação

A antissepsia intra-oral foi realizada por meio de um bochecho vigoroso, durante um minuto, com uma solução aquosa de digluconato de clorexidina a 0,12%. Na antissepsia extra-oral, foi utilizada uma solução alcoólica de polivinilpirrolidona-iodada (PVP-I) a 10%.

O procedimento cirúrgico foi realizado somente pelo mesmo pesquisador e de acordo com os seguintes passos:

Primeiramente foi feita anestesia pela técnica do BNASP com uso de 01 tubete de lidocaína 02% com epinefrina 1:100.000. Para o palato foi seguida a metodologia de aplicação de uma das formulações do presente estudo (definida em randomização prévia). Cada voluntário recebeu 0,5 ml das formulações tópicas na mucosa palatina da região do dente afetado.

Em cada sessão foi realizada a secagem da mucosa palatal do dente a ser extraído e a formulação foi aplicada. As formulações foram mantidas na região por dois minutos, não sendo removidas previamente à exodontia. Após o tempo de latência de dois minutos, foi iniciado o procedimento. Este foi cronometrado e o voluntário foi instruído a sinalizar caso sentisse dor. Quando isso ocorreu, foi feita a anestesia infiltrativa usando Lidocaína a 2% com epinefrina 1:100.000, respeitando-se o limite de 1 tubete. Os voluntários submetidos à anestesia infiltrativa foram considerados como insucesso da formulação tópica e foi anotado em que momento do procedimento ocorreu a dor. Somente foi considerado sucesso da formulação aqueles em que foi possível a realização do procedimento completo sem dor.

Para o procedimento cirúrgico propriamente dito foi feita incisão sulcular contornando a unidade dentária em tratamento com uso de lâmina de bisturi nº 15 e sindesmotomia com uso do descolador de molt nº 09. Após exposição do colo cirúrgico da unidade dentária foi feita a luxação do dente com uso de alavanca apexo nº303 e remoção com uso de fórceps 18L ou 18R. Realizada a exérese foi realizada sutura do alvéolo em “X” com uso de fio de seda 3-0.

3.11 Tratamento estatístico

Os dados foram tabulados e enviados a um estatístico para análise considerando o nível de significância de 5%.

4 RESULTADOS

COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA ANESTÉSICA ENTRE DOIS GÊIS EM EXODONTIAS DE MOLARES SUPERIORES: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO.

Klinger de Souza Amorim – Mestrando em Odontologia pela Universidade Federal de Sergipe, Aracaju/Sergipe/Brasil.

Francisco Carlos Groppo – Prof. Dr. na Área de Farmacologia e Anestesia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, FOP/UNICAMP, Piracicaba/São Paulo/Brasil.

Liane Maciel de Almeida Souza – Prof^a. Dr^a. de Anestesia e Cirurgia Oral da Universidade Federal de Sergipe, Aracaju/Sergipe/Brasil.

Autor correspondente:

Klinger de Souza Amorim

Endereço: Av Dr Jose Thomas D’Avila Nabuco, 700. Cond. Mar Azul Bloco 13 Apto 103.
Farolândia. CEP: 49030-270 Aracaju- SE, Brasil.

E-mail: klinger28@hotmail.com

Telephone: (79) 998479236

Revista: Journal of Oral and Maxillofacial Surgery

RESUMO

Objetivo: Este estudo tem como objetivo comparar a eficácia da anestesia tópica entre os géis de Prilocaína a 2,5% + Lidocaína a 2,5% (Gel 1) encapsuladas em lipossomas com a formulação de Prilocaína a 2,5% + Lidocaína a 2,5% em gel (Gel 2), na anestesia da mucosa palatina de molares. **Materiais e Métodos:** Trata-se de um estudo triplo cego, paralelo e randomizado com 80 indivíduos que necessitavam de exodontia de molares superiores. A formulação tópica foi atribuída pela randomização, em seguida aplicada para realização da exodontia. Durante o procedimento um terceiro pesquisador cronometrou e fez nota do momento em que houve dor, quando houve. Os dados foram tabulados e enviados a um estatístico para análise. Os dados foram submetidos a tratamento estatístico e foi considerado o nível de significância de 5%. **Resultados:** Houve diferenças estatisticamente significantes (Exato de Fisher, $p < 0.0001$) entre os grupos em relação ao sucesso observado, sendo que o grupo Gel 1 mostrou significativamente mais sucesso que o Gel 2. Além disso, não houve diferenças estatisticamente significantes (teste t não pareado, $p = 0.9486$) entre os grupos considerando o tempo dispendido para os procedimentos no grupo Gel 1 ($14,1 \pm 7,8$ minutos) e Gel 2 ($14,0 \pm 6,3$ minutos), indicando que este fator não interferiu com os resultados. **Conclusão:** a associação da mistura de lidocaína 2,5% e Prilocaína 2,5% com lipossomas mostrou-se mais eficaz que a mistura sem associação com lipossomas. A formulação combinada aos lipossomas mostrou-se capaz de anestésiar a mucosa palatina e suficiente para realização de exodontias de molares na maxila.

Palavras-chave: Anestésicos locais; Lipossomos; Dor; Exodontia.

INTRODUÇÃO

Medo da dor, este é um dos mais notáveis motivos para o paciente ser apreensivo com relação ao tratamento dental. Infelizmente a forma mais eficaz no controle da dor na odontologia, a anestesia local, é associada a ansiedade e medo. Vários fatores influenciam na dor durante a anestesia local, e para amenizá-la, algumas técnicas são usadas, inclusive o uso de anestésicos tópicos¹.

Quando se refere a dor na injeção intra oral, tem-se a região do palato bem reconhecida como a mais dolorosa, devido à rigidez e íntima ligação da mucosa do palato com o periósteo subjacente e seu abundante suprimento nervoso². O fato de a mucosa do palato ser o sítio oral mais doloroso durante a anestesia local faz dele o teste mais rigoroso para avaliação da eficácia de um anestésico tópico³.

O melhoramento nos agentes e técnicas para anestesia local são provavelmente o mais importante avanço acontecido nos últimos anos na odontologia⁴. Para isso, é lançado mão de alguns artifícios como: administração sob pressão⁵; resfriamento do palato⁶; baixa velocidade de injeção no palato⁷ e também o uso de sistemas de injeção computadorizados⁸.

O avanço no campo dos anestésicos locais busca o tratamento o mais próximo possível do “sem dor”, no entanto o próprio ato da anestesia com a penetração da agulha é associado a dor⁹. Para tal, uma busca incessante pelo conforto anestésico vem sendo feita com vigor há muitos anos. Um agente local realmente efetivo para redução da dor durante anestesia no palato é pesquisado desde 1979¹⁰, e muitos estudos mostram que o agente tópico mais comumente usado, a benzocaína 20%, falha na redução da dor durante a injeção de agulhas nessa região¹¹.

Uma formulação mais recente, EMLA®, uma mistura eutética de lidocaína a 2,5% e prilocaína a 2.5%, mostrou resultados mais promissores logo nos primeiros estudos realizados aplicando o agente na mucosa palatina. Em sua maioria o creme foi efetivo aliviando a dor na inserção de agulha e injeção de anestésico local na mucosa palatina e remoção de fibroma. Segundo Meechan, esse foi o único anestésico tópico que contribuiu na redução da dor durante a injeção no palato¹.

Outras evoluções foram realizadas no estudo dos anestésicos. Um dos focos dos estudos em anestesia tem sido os carreadores da droga, e as formulações lipossomais vem sendo cada vez mais estudadas.

Descritos pela primeira vez em 1965, os lipossomas são formados quando filmes secos de lipídios são ressuspensos em um excesso aquoso. Lipídeos compostos por uma porção polar (comumente designada por “cabeça”) ligada a duas porções apolares (designadas por “caudas”), quando suspensos em meio aquoso, tendem a se orientar espontaneamente em bicamadas estruturalmente muito similares às membranas celulares, ficando as “caudas” de hidrocarbonetos orientadas uma para outra, e a “cabeça” polar em contato com o meio aquoso interno e externo à bicamada. A arquitetura dos lipossomos é determinada pela interação entre os lipídios e o meio aquoso, que ocorre durante a preparação^{12,13}.

O uso de anestésicos locais encapsulados em lipossomas tem como vantagens a liberação lenta da droga, prolongando a duração da anestesia e reduzindo a toxicidade para o sistema cardiovascular e o sistema nervoso central¹⁴. A eficácia de anestésicos encapsulados em lipossomas, como a Lidocaína e a Tetracaína já foram demonstradas na aplicação tópica em pele humana. Um estudo comparou a profundidade e duração da anestesia produzida por quatro anestésicos tópicos: EMLA®, ELAMax (Lidocaína 4% em veículo lipossomal), Betacaína-LA (Lidocaína + Prilocaína + vasoconstritor) e Tetracaína 4% em gel. Os testes foram realizados

em 10 locais do antebraço de 12 voluntários, através de estimulação com laser. Os resultados mostraram superioridade do EMLA® e da Lidocaína lipossomal na promoção da anestesia em relação às outras preparações¹⁵. No entanto, pesquisadores demonstraram que a aplicação do EMLA® por 30 minutos na região de incisivo lateral superior direito promoveu uma lesão ulcerativa no local de aplicação em 4 voluntários¹⁶.

Em contrapartida, Franz-Montan et al. (2012) comparou a eficácia dos géis de ropivacaína encapsulada em lipossomos a 1%, ropivacaína encapsulada em lipossomos a 2%, lipossomo placebo e o EMLA® comercial aplicando na mucosa palatina antes da penetração de agulhas e injeção de anestésico. Foi constatado que nenhuma das formulações foi eficaz na redução da dor na injeção anestésica comparadas a um placebo e somente o EMLA® teve resultados positivos na redução da dor à penetração de agulhas¹⁷.

Diante dos achados, esse estudo teve como objetivo avaliar a eficácia de dois géis de Lidocaína 2,5% + Prilocaina 2,5%, um com lipossomos e outro sem, na anestesia da mucosa palatina durante a extração de molares da maxila.

METODOLOGIA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Universidade Federal de Sergipe sob o protocolo CAAE: 39185414.0.1001.5546. Foram atendidos 80 voluntários no Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe e que necessitavam de exodontia de molares superiores, eles foram esclarecidos quanto a pesquisa e só após consentimento foram realizadas as atividades da pesquisa. Foram excluídos da amostra aqueles que apresentaram história de alergia ou outros problemas decorrentes do uso de qualquer um dos componentes de quaisquer das formulações a serem empregadas, histórico de metemoglobinemia, alcoólatras e usuários de tóxico, odontofóbicos e gestantes.

As formulações foram preparadas no setor de Farmacologia da Faculdade Odontologia de Piracicaba – UNICAMP. Os lipossomos, preparados como descrito por de Araujo et al. (2008)¹⁸. Todas as formulações foram preparadas pelo mesmo operador (não envolvido na aplicação ou avaliação da eficácia anestésica) e consistem em cor, sabor, cheiro e fluidez idênticos. As formulações foram colocadas dentro de frascos codificados para assegurar o cegamento do trabalho. A codificação foi revelada para o investigador somente no final da pesquisa. As formulações lipossomais tiveram seu encapsulamento feito através de interação com aparelho de ultrassom odontológico na sua máxima potência e sem emissão de água¹⁹.

Após a randomização, o primeiro pesquisador entregou ao paciente o envelope com o protocolo a ser nele utilizado, que poderia ser o gel de Prilocaina a 2,5% com Lidocaína a 2,5% encapsuladas em lipossomos (GEL 1) ou o gel de Prilocaina a 2,5% com Lidocaína a 2,5% (GEL 2). O envelope era opaco e nele havia o protocolo “GEL 1” ou “GEL 2”. Dessa forma, nem o primeiro pesquisador, nem o operador (segundo pesquisador) nem o voluntário seriam capazes de identificar as formulações em estudo.

Cada voluntário recebeu 0,5 ml das formulações tópicas na mucosa palatina da região do dente afetado. Em cada sessão foi realizada a secagem da mucosa palatal do dente a ser extraído e a formulação foi aplicada. As formulações foram mantidas na região por dois minutos, não sendo removidas previamente à exodontia. Após o tempo de latência de dois minutos, iniciou-se o procedimento. Este foi cronometrado e o voluntário instruído a sinalizar caso sinta dor, neste caso, foi feita a anestesia infiltrativa usando Lidocaína a 2% com epinefrina 1:100.000, respeitando-se o limite de 1 tubete. Os voluntários submetidos à anestesia infiltrativa foram considerados como insucesso da formulação tópica e foi anotado em que momento do procedimento ocorreu a dor. Somente foi considerado sucesso da formulação aqueles em que foi possível a realização do procedimento completo sem dor. Não foi permitida a permuta de funções entre os pesquisadores.

RESULTADOS

Não houve diferenças estatisticamente significantes (qui-quadrado, $p=0.3346$) entre os dois grupos considerando os gêneros (Tabela 1). Além disso, a idade média (\pm desvio padrão) não diferiu (Mann-Whitney, $p=0.3606$) entre os grupos GEL 2 ($24,3\pm 7,0$ anos) e GEL 1 ($27,8\pm 11,2$ anos).

Tabela 1: Distribuição da amostra quanto ao gênero

	GEL 2	GEL 1	Total Geral
FEMININO	25	30	55
MASCULINO	15	10	25
Total Geral	40	40	80

Houve diferenças estatisticamente significantes (Exato de Fisher, $p<0.0001$) entre os grupos em relação ao sucesso observado, sendo que o grupo GEL 1 mostrou significativamente mais sucesso que o GEL 2 (Tabela 2). A maioria absoluta dos insucessos ocorreu durante a incisão, como mostra a tabela 3.

Tabela 2: Sucesso/insucesso X Grupos

Resultado	Grupo	
	GEL 2	GEL 1
INSUCESSO	16	0
SUCESSO	24	40

Tabela 3: Momento do insucesso X Gel 2

	Grupo
MOMENTO DO INSUCESSO	GEL 2
DESCOLAMENTO	1
INCISÃO	15

Além disso, não houve diferenças estatisticamente significantes (teste t não pareado, $p=0.9486$) entre os grupos considerando o tempo dispendido para os procedimentos no grupo GEL 1 ($14,1\pm7,8$ minutos) e GEL 2 ($14,0\pm6,3$ minutos), indicando que este fator não interferiu com os resultados. O Gráfico 1 mostra a influência do tempo de procedimento sobre o sucesso da anestesia. Foi possível observar que não houve influência do sucesso ou insucesso nos tempos cirúrgicos (Kruskal-Wallis, $p=0,7392$).

Gráfico 1: Tempo X Sucesso/ insucesso dos grupos

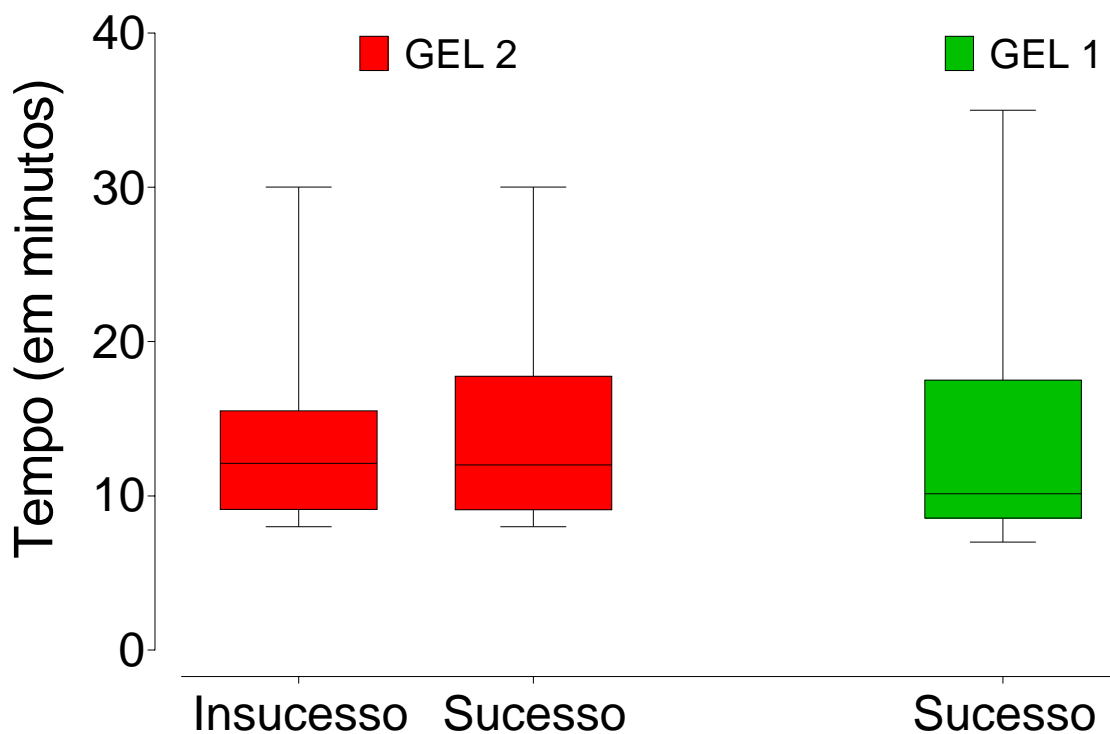


Gráfico 1: Tempo cirúrgico para os dois anestésicos tópicos. Barra central = mediana; caixa = 1ª e 3ª quartis; suíças = valores máximo e mínimo.

DISCUSSÃO

A possibilidade de anestesia sem necessidade de injeção é um dos maiores avanços no controle da dor em odontologia. Benefícios para o paciente e operador podem incluir redução de ansiedade e diminuição no número de penetrações com agulhas nos tecidos²⁰. As vantagens deste tipo de anestesia implicam diretamente em procedimentos na mucosa palatina. Esta é altamente queratinizada e muitos anestésicos tópicos falharam em anestesiá-la satisfatoriamente, com exceção do EMLA®²¹.

Este trabalho apresentou resultados promissores com a utilização dos lipossomos associados à Lidocaína 2,5% e Prilocaína 2,5%, diferente de estudos anteriores. Em 2012 um trabalho que comparou formulações tópicas de ropivacaína 1% e 2% associada a lipossomos, lipossomo placebo e EMLA® obteve resultados demonstrando a superioridade do EMLA®¹⁷. Diferindo dos achados neste trabalho, onde a associação com lipossomos obteve maior sucesso.

Em outro trabalho foram comparadas quatro formulações de gel anestésico tópico na mucosa palatina: Ropivacaína 2% encapsulada em lipossomos (RL2); Benzocaína 20% (B20); gel placebo encapsulado em lipossomos (LP); e gel placebo (P). RL2 foi tão efetivo quanto B20 na redução da dor durante inserção de agulhas e na indução de anestesia de tecidos moles. No entanto, as formulações foram aplicadas por 30 minutos, diferente do presente estudo onde o período de latência foi de 2 minutos²².

Outro tipo de abordagem é estudada para reduzir a dor à anestesia. Em 2014 um trabalho mostrou que o uso de infiltração de Articaina 4% com epinefrina 1:100.000 na região vestibular da maxila pode ser usado para evitar infiltrações no palato e relatou superioridade se comparada à lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000 nesta técnica⁴. No presente trabalho foi possível a realização de exodontia de molares superiores com apenas o uso de infiltração vestibular com lidocaína 02% associada à epinefrina 1:100.000 em 100% dos casos utilizando anestesia tópica

na mucosa palatina com o uso do gel de Lidocaína 2,5% e Prilocaína 2,5% encapsuladas em lipossomos.

Trabalhos recentes utilizaram formulações com lipossomos em que o encapsulamento era feito com tamanhos específicos dos lipossomos^{17,22-26}, mantendo um padrão de tempo de latência. Este padrão presumivelmente depende da taxa de penetração dos lipossomas na mucosa, que é governada pelas cargas na superfície dos lipossomos, pelos tipos de lipídios utilizados para fazer os lipossomos e pelo tamanho dos lipossomos²⁷.

Divergindo de estudos anteriores, o encapsulamento e os tamanhos dos lipossomos utilizados nesse trabalho foram gerados com uso de aparelho de ultrassom odontológico de consultório, porém, não foram examinados. Presume-se que a qualidade dos lipossomos criados neste processo é diferente do que é conseguido nos trabalhos anteriores. Somente um estudo anterior a este utilizou o aparelho de ultrassom odontológico para esse fim e também obteve resultados promissores ao utilizar este processo na produção de um gel de lidocaína 02% com lipossomos¹⁹. No mesmo trabalho o autor cita que seus resultados sugerem não só ser possível o encapsulamento dos lipossomos por essa técnica, como também que isto melhora a sua eficácia.

Outros estudos devem ser realizados para avaliação e desenvolvimento tanto da técnica de encapsulamento como da mistura dos agentes anestésicos. Dados os resultados, a odontologia apresenta-se com uma notável possibilidade de avanço na área com uma maior probabilidade do futuro de uma anestesia sem dor.

CONCLUSÕES

A associação da mistura de lidocaína 2,5% e Prilocaína 2,5% com lipossomos mostrou-se mais eficaz que a mistura sem associação com lipossomos.

A formulação combinada aos lipossomos mostrou-se capaz de anestésiar a mucosa palatina e suficiente para realização de exodontias de molares na maxila.

REFERÊNCIAS:

1. Meechan JG, Howlett PC, Smith BD: Factors Influencing the Discomfort of Intraoral Needle Penetration. *Anesth Prog* 52: 91, 2005.
2. McArdle BF: Painless palatal anesthesia. *J Am Dent Assoc* 128: 647, 1997.
3. Meechan JG: Effective topical anesthetic agents and techniques. *Dent Clin North Am* 46: 759, 2002.
4. Sharma K, Sharma A, Aseri M, Batta A, Singh V, Pilania D, Kumar Sharma Y: Maxillary posterior teeth removal without palatal injection -truth or myth: a dilemma for oral surgeons. *J Clin Diagn Res* 8: ZC01, 2014.
5. Kravitz J: The palatal press and roll anesthesia technique. *Pract Proced Aesthet Dent* 18: 242, 2006.
6. Harbert H: Topical ice: a precursor to palatal injections. *J Endod* 15: 27, 1989.
7. Meechan JG, Day PF: A comparison of intraoral injection discomfort produced by plain and epinephrine-containing lidocaine local anesthetic solutions: a randomized, double-blind, split-mouth, volunteer investigation. *Anesth Prog* 49: 44, 2002.
8. Friedman MJ, Hochman MN: A 21st century computerized injection system for local pain control. *Compend Contin Educ Dent* 18: 995, 1997.
9. Munshi AK, Hegde AM, Latha R: Use of EMLA: is it an injection free alternative? *J Clin Pediatr Dent* 25: 215, 2001.
10. Gill CJ, Orr DL: A double-blind crossover comparison of topical anesthetics. *J Am Dent Assoc* 98: 213, 1979.
11. Fukayama H, Suzuki N, Umino M: Comparison of topical anesthesia of 20% benzocaine and 60% lidocaine gel. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 94: 157, 2002.
12. Grant GJ, Bansinath M: Liposomal delivery systems for local anesthetics. *Reg Anesth Pain Med* 26: 61
13. Fritze A, Hens F, Kimpfler A, Schubert R, Peschka-Süss R: Remote loading of

doxorubicin into liposomes driven by a transmembrane phosphate gradient. *Biochim Biophys Acta* 1758: 1633, 2006.

14. Araújo DR de, Pinto L de MA, Braga A de F de A, Paula E de: Formulações de anestésicos locais de liberação controlada: aplicações terapêuticas. *Rev Bras Anesthesiol* 53, 2003.
15. Friedman PM, Mafong EA, Friedman ES, Geronemus RG: Topical anesthetics update: EMLA and beyond. *Dermatol Surg* 27: 1019, 2001.
16. Franz-Montan M, Ranali J, Ramacciato JC, Andrade ED de, Volpato MC, Groppo FC: Ulceration of gingival mucosa after topical application of EMLA: report of four cases. *BDJ* 204: 133, 2008.
17. Franz-Montan M, Paula E de, Groppo FC, Silva ALR, Ranali J, Volpato MC: Liposomal delivery system for topical anaesthesia of the palatal mucosa. *Br J Oral Maxillofac Surg* 50: 60, 2012.
18. Araujo DR de, Cereda CMS, Brunetto GB, Vomero VU, Pierucci A, Neto HS, Oliveira ALR de, Fraceto LF, Braga A de F de A, Paula E de: Pharmacological and local toxicity studies of a liposomal formulation for the novel local anaesthetic ropivacaine. *J Pharm Pharmacol* 60: 1449, 2008.
19. Paphangkorakit J, Sangsirinakagul C, Priprem A: Relief of palatal injection pain by liposome-encapsulated 2% lignocaine prepared by ultrasonic dental scaler. *Br J Oral Maxillofac Surg* 50: 784, 2012.
20. Meechan JG: Intra-oral topical anaesthetics: a review. *J Dent* 28: 3, 2000.
21. Al-Melh MA, Andersson L: Reducing pain from palatal needle stick by topical anesthetics: a comparative study between two lidocaine/prilocaine substances. *J Clin Dent* 19: 43, 2008.
22. Franz-Montan M, Paula E de, Groppo FC, Silva ALR, Ranali J, Volpato MC: Liposome-encapsulated ropivacaine for intraoral topical anesthesia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 110: 800, 2010.
23. Franz-Montan M, Paula E de, Groppo FC, Ranali J, Volpato MC: Efficacy of liposome-encapsulated 0.5% ropivacaine in maxillary dental anaesthesia. *Br J Oral Maxillofac Surg* 50: 454, 2012.

24. Franz-Montan M, Bergamaschi C: Pharmacokinetic profile of liposome-encapsulated ropivacaine after maxillary infiltration anaesthesia. *J Brazilian ...* 22: 313, 2010.
25. Franz-Montan M, Silva ALR, Fraceto LF, Volpato MC, Paula E De, Ranali J, Groppo FC: Liposomal encapsulation improves the duration of soft tissue anesthesia but does not induce pulpal anesthesia. *J Clin Anesth* 22: 313, 2010.
26. Franz-Montan M, Silva ALR, Cogo K, Bergamaschi C de C, Volpato MC, Ranali J, Paula E de, Groppo FC: Liposome-encapsulated ropivacaine for topical anesthesia of human oral mucosa. *Anesth Analg* 104: 1528, 2007.
27. Choi MJ, Maibach HI: Liposomes and niosomes as topical drug delivery systems. *Skin Pharmacol Physiol* 18: 209

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A associação da mistura de lidocaína 2,5% e Prilocaína 2,5% com lipossomos mostrou uma anestesia clínica melhor que a mistura sem associação com lipossomos.

A formulação combinada aos lipossomos mostrou-se capaz de anestésiar a mucosa palatina e suficiente para realização de exodontias de molares na maxila em 100% dos casos nesta pesquisa, diferente da formulação sem lipossomos que mostrou diferença estatisticamente significativa nesta taxa.

A associação da mistura de Prilocaína gel 2,5% com Lidocaína gel 2,5% aos lipossomas foi eficaz na aplicação estudada no presente trabalho.

6 COMUNICADO A IMPRENSA

Medo da dor, este é um dos mais notáveis motivos para o paciente ser apreensivo com relação ao tratamento dental. Infelizmente a forma mais eficaz no controle da dor na odontologia, a anestesia local, por si só já é associada a ansiedade e medo. Vários fatores influenciam na dor durante a anestesia local, e para amenizá-la, algumas técnicas são usadas, inclusive o uso de anestésicos tópicos.

Uma equipe composta pela Professora Doutora Liane Maciel de Almeida Souza, pelo mestrando Klinger de Souza Amorim (ambos do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Sergipe) e pelo Professor Doutor Francisco Carlos Groppo (da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da UNICAMP) desenvolveram um gel anestésico associado a lipossomos. Esse gel foi capaz de anestesiá-la mucosa palatina de molares para realização de extração destes sem necessidade de infiltração anestésica com agulha na região.

7 REFERÊNCIAS

Araujo DR, Pinto LMA, Braga AFA, De Paula E. Formulações de anestésicos locais de liberação controlada: Aplicações terapêuticas. *Rev Bras Anesthesiol*. 2003;53(5):653-61.

Araujo LD, Singi G, Gazola R. Verification of protector effect of the norepinephrine and felypressin upon the cardiovascular system under action of the lidocaine hydrochloride and prilocaine hydrochloride in anesthetized rats. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 2002;46(2):107-11. Epub 2002/09/11.

Banerjee R. Liposomes: applications in medicine. *Journal of biomaterials applications*. 2001;16(1):3-21. Epub 2001/07/28.

Baroni DB, Groppo FC, de Paula E, Volpato MC. Eficácia anestésica da Lidocaína encapsulada em lipossomas, em anestesia tópica palatina [Dissertação]. Piracicaba: Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas; 2010.

Berto LA, Groppo FC, Volpato MC, de Paula E. Eficácia anestésica da formulação lipossomal de Articaina em ratos [Dissertação]. Piracicaba: Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas; 2010.

Bucalo BD, Mirikitani EJ, Moy RL. Comparison of skin anesthetic effect of liposomal lidocaine, nonliposomal lidocaine, and EMLA using 30-minute application time. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery*. 1998; 24(5):537-41. Epub 1998/05/23.

Cereda CM, Brunetto GB, de Araujo DR, De Paula E. Liposomal formulations of prilocaine, lidocaine and mepivacaine prolong analgesic duration. *Can J Anaesth*. 2006; 53:1092-1097.

Cereda CM, de Araujo DR, Brunetto GB, De Paula E. Liposomal prilocaine: preparation, characterization, and in vivo evaluation. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques*. 2004; 7(2):235-40. Epub 2004/09/16.

Chung JE, Koh SA, Kim TI, Seol YJ, Lee YM, Ku Y, et al. Effect of eutectic mixture of local anesthetics on pain perception during scaling by ultrasonic or hand instruments: a masked randomized controlled trial. *Journal of periodontology*. 2011; 82(2):259-66. Epub 2010/08/25.

De Araujo DR, Cereda CM, Brunetto GB, Pinto LM, Santana MH, de Paula E. Encapsulation of mepivacaine prolongs the analgesia provided by sciatic nerve blockade in mice. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 2004; 51(6):566-72. Epub 2004/06/16.

De Araujo DR, Cereda CM, Brunetto GB, Vomero VU, Pierucci A, Neto HS, et al. Pharmacological and local toxicity studies of a liposomal formulation for the novel local anaesthetic ropivacaine. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 2008; 60(11):1449-57. Epub 2008/10/30.

De Paula E, Cereda CM, Tofoli GR, Franz-Montan M, Fraceto LF, de Araujo DR. Drug delivery systems for local anesthetics. *Recent Pat Drug Deliv Formul*. 2009; 7(?): 1-12.

De Paula E, Cereda CM, Tofoli GR, Franz-Montan M, Fraceto LF, de Araujo DR. Drug delivery systems for local anesthetics. *Recent patents on drug delivery & formulation*. 2010; 4(1):23-34. Epub 2009/10/08..

Donaldson D, Gelskey SC, Landry RG, Matthews DC, Sandhu HS. A placebo-controlled multi-centred evaluation of an anaesthetic gel (Oraqix) for periodontal therapy. *Journal of clinical periodontology*. 2003; 30(3):171-5. Epub 2003/03/13.

Eichenfield LF, Funk A, Fallon-Friedlander S, Cunningham BB. A clinical study to evaluate the efficacy of ELA-Max (4% liposomal lidocaine) as compared with eutectic mixture of local anesthetics cream for pain reduction of venipuncture in children. *Pediatrics*. 2002; 109(6):1093-9. Epub 2002/06/04.

Franz-Montan M, de Paula E, Groppo FC, Silva AL, Ranali J, Volpato MC. Liposomal delivery system for topical anaesthesia of the palatal mucosa. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2012; 50(1):60-4. Epub 2010/11/26.

Franz-Montan M, de Paula E, Groppo FC, Silva AL, Ranali J, Volpato MC. Liposome-encapsulated ropivacaine for intraoral topical anesthesia. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2010; 110(6):800-4. Epub 2010/11/30.

Franz-Montan M, Ranali J, Ramacciato JC, de Andrade ED, Volpato MC, Groppo FC. Ulceration of gingival mucosa after topical application of EMLA: report of four cases. *British dental journal*. 2008; 204(3):133-4. Epub 2008/02/12.

Franz-Montan M, Silva AL, Cogo K, Bergamaschi Cde C, Volpato MC, Ranali J, et al. Liposome-encapsulated ropivacaine for topical anesthesia of human oral mucosa. *Anesthesia and analgesia*. 2007; 104(6):1528-31, table of contents. Epub 2007/05/22.

Freitag M, Zbieranek K, Gottschalk A, Bubenheim M, Winter R, Tuszyński S, et al. Comparative study of different concentrations of prilocaine and ropivacaine for intraoperative axillary brachial plexus block. *European journal of anaesthesiology*. 2006; 23(6):481-6. Epub 2006/03/02.

Friedman PM, Mafong EA, Friedman ES, Geronemus RG. Topical anesthetics update: EMLA and beyond. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery*. 2001; 27(12):1019-26. Epub 2002/02/19.

Friskopp J, Nilsson M, Isacsson G. The anesthetic onset and duration of a new lidocaine/prilocaine gel intra-pocket anesthetic (Oraqix) for periodontal scaling/root planing. *Journal of clinical periodontology*. 2001 ; 28(5):453-8. Epub 2001/05/15.

Grant GJ, Barenholz Y, Bolotin EM, Bansinath M, Turndorf H, Piskoun B, et al. A novel liposomal bupivacaine formulation to produce ultralong-acting analgesia. *Anesthesiology*. 2004 ; 101(1):133-7. Epub 2004/06/29.

Jeffcoat MK, Geurs NC, Magnusson I, MacNeill SR, Mickels N, Roberts F, et al. Intrapocket anesthesia for scaling and root planing: results of a double-blind multicenter trial using lidocaine prilocaine dental gel. *Journal of periodontology*. 2001; 72(7):895-900. Epub 2001/08/10.

Kramp LF, Eleazer PD, Scheetz JP. Evaluation of prilocaine for the reduction of pain associated with transmucosal anesthetic administration. *Anesthesia progress*. 1999; 46(2):52-5. Epub 2000/06/15.

Langan SM, Collins P. Randomized, double-blind, placebo-controlled prospective study of the efficacy of topical anaesthesia with a eutetic mixture of lignocaine 2.5% and prilocaine 2.5%

for topical 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratoses. The British journal of dermatology. 2006; 154(1):146-9. Epub 2006/01/13.

Magnusson I, Geurs NC, Harris PA, Hefti AF, Mariotti AJ, Mauriello SM, et al. Intrapocket anesthesia for scaling and root planing in pain-sensitive patients. Journal of periodontology. 2003; 74(5):597-602. Epub 2003/06/28.

Malamed SF. Manual de Anestesia Local. 5a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.

Mariano RC, Santana SI, Coura GS. Análise comparativa do efeito anestésico da Lidocaína 2% e da Prilocaína 3%. BCI, Curitiba.2000; 7(27):15-19.

Meechan JG, Cole B, Welbury RR. The influence of two different dental local anaesthetic solutions on the haemodynamic responses of children undergoing restorative dentistry: a randomised, single-blind, split-mouth study. British dental journal. 2001; 190(9):502-4. Epub 2001/06/01.

Munshi AK, Hegde AM, Latha R. Use of EMLA: is it an injection free alternative? The Journal of clinical pediatric dentistry. 2001; 25(3):215-9. Epub 2002/06/07.

Niemi TT, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Comparison of ropivacaine 2 mg ml⁻¹ and prilocaine 5 mg ml⁻¹ for i.v. regional anaesthesia in outpatient surgery. British journal of anaesthesia. 2006; 96(5):640-4. Epub 2006/03/21.

Oliveira NS, Gazola R, Patez PS, Singi G. Effects of the prilocaine and of the association of prilocaine with different vasoconstrictors on the isolated hearts of rats. Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society. 2003; 48(4):325-8. Epub 2003/08/07.

Paphangkorakit J, Sangsirinakagul C, Priprem A. Relief of palatal injection pain by liposome-encapsulated 2% lignocaine prepared by ultrasonic dental scaler. The British journal of oral & maxillofacial surgery. 2012; 50(8):784-7. Epub 2012/01/27.

Speirs AF, Taylor KH, Joanes DN, Girdler NM. A randomised, double-blind, placebo-controlled, comparative study of topical skin analgesics and the anxiety and discomfort associated with venous cannulation. British dental journal. 2001; 190(8):444-9. Epub 2001/05/16.

Strichartz GR. Local Anesthetics, Handbook of experimental pharmacology. Berlin: Springer-Verlag; 1987.

Svensson P, Petersen JK, Svensson H. Efficacy of a topical anesthetic on pain and unpleasantness during scaling of gingival pockets. *Anesthesia progress*. 1994 ; 41(2):35-9. Epub 1994/01/01.

Taddio A, Soin HK, Schuh S, Koren G, Scolnik D. Liposomal lidocaine to improve procedural success rates and reduce procedural pain among children: a randomized controlled trial. *CMAJ : Canadian Medical Association journal*. 2005; 172(13):1691-5. Epub 2005/06/22.

Tófoli GR, Cereda CMS, Groppo FC, Volpato MC, Franz-Montan M, Ranali J. Efficacy of liposome encapsulated mepivacaine for infiltrative anesthesia in volunteers. *International Association of Dental Research, Toronto, Canada*. 2008; 86(28).

Tófoli GR, Ramacciato JC, de Oliveira PC, Volpato MC, Groppo FC, Ranali J. Comparison of effectiveness of 4% articaine associated with 1: 100,000 or 1: 200,000 epinephrine in inferior alveolar nerve block. *Anesthesia progress*. 2003; 50(4):164-8. Epub 2004/02/13.

Van Steenberghe D, Bercy P, De Boever J, Adriaens P, Geers L, Hendrickx E, et al. Patient evaluation of a novel non-injectable anesthetic gel: a multicenter crossover study comparing the gel to infiltration anesthesia during scaling and root planing. *Journal of periodontology*. 2004; 75(11):1471-8. Epub 2005/01/07.

Vasters FG, Eberhart LH, Koch T, Kranke P, Wulf H, Morin AM. Risk factors for prilocaine-induced methaemoglobinaemia following peripheral regional anaesthesia. *European journal of anaesthesiology*. 2006; 23(9):760-5. Epub 2006/05/26.

Vickers ER, Marzbani N, Gerzina TM, McLean C, Punnia-Moorthy A, Mather L. Pharmacokinetics of EMLA cream 5% application to oral mucosa. *Anesthesia progress*. 1997; 44(1):32-7. Epub 1997/01/01.

Vieira GF, Gonçalves EAN, Agra CM. Anestesia odontológica: segurança e sucesso – parte 1. *Rev Assoc Paul Cirur Dent, São Paulo*. 2000; 54(1):42-45.

Volpato MC, Ramacciato JC, Groppo FC, Ranali J. Avaliação clínica de três soluções anestésicas locais comerciais de Prilocaína a 3% com felipressina. Revista da APCD. 2001; 55(6):405-408.

Wahl MJ, Overton D, Howell J, Siegel E, Schmitt MM, Muldoon M. Pain on injection of prilocaine plain vs. lidocaine with epinephrine. A prospective double-blind study. J Am Dent Assoc. 2001; 132(10):1396-401; quiz 460. Epub 2001/10/30

Wahl MJ, Schmitt MM, Overton DA. Injection pain of prilocaine plain, mepivacaine plain, articaine with epinephrine, and lidocaine with epinephrine. General dentistry. 2006; 54(3):168-71. Epub 2006/06/17.